

| | | |
|---|----|--|
| (51) 国際特許分類6 C07D 305/14, 405/12, A61K 31/335, 31/445, 31/495 // (C07D 405/12, 211:00, 305:00) | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/14209 (43) 国際公開日 1999年3月25日 (25.03.99) |
|---|----|--|

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04180

(22) 国際出願日 1998年9月17日 (17.09.98)

(30) 優先権データ
特願平9/251804 1997年9月17日 (17.09.97) JP(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)
株式会社 ヤクルト本社
(KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA)[JP/JP]
〒105-8660 東京都港区東新橋1丁目1番19号
Tokyo, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ)

安倍淳博(ABE, Atsuhiro)[JP/JP]

清水英明(SHIMIZU, Hideaki)[JP/JP]

沢田誠吾(SAWADA, Seigo)[JP/JP]

小川貴徳(OGAWA, Takanori)[JP/JP]

永田 洋(NAGATA, Hiroshi)[JP/JP]

〒105-8660 東京都港区東新橋1丁目1番19号
株式会社 ヤクルト本社内 Tokyo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.)

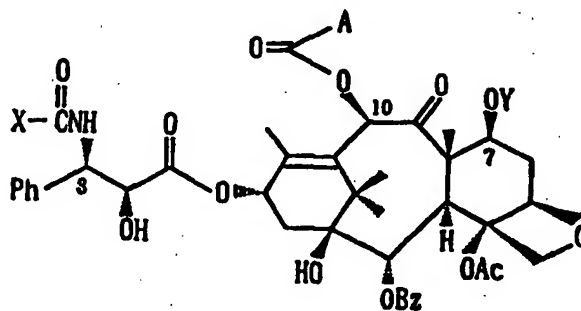
〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号
共同ビル Tokyo, (JP)(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: NEW TAXANE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 新規なタキサン誘導体



(57) Abstract

Taxane derivatives of general formula (1), wherein A is substituted piperazino or piperidino; X is alkyl, pyridyl, thienyl, furyl, cycloalkyloxy or the like; and Y is H or trialkylsilyl, and medicines containing the same. These compounds are highly soluble in water and excellent in anti-tumor activity.

(1)

この化合物は、水に対する溶解が高く、また抗腫瘍活性にも優れる。

| | |
|----|--------------|
| AE | アラブ首長国連邦 |
| AL | アルバニア |
| AM | アルメニア |
| AT | オーストリア |
| AU | オーストラリア |
| AZ | アゼルバイジャン |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ |
| BB | バルバドス |
| BE | ベルギー |
| BF | ブルキナ・ファソ |
| BG | ブルガリア |
| BJ | ベナン |
| BR | ブラジル |
| BY | ベラルーシ |
| CA | カナダ |
| CF | 中央アフリカ |
| CG | コンゴ |
| CH | スイス |
| CI | コートジボアール |
| CM | カメルーン |
| CN | 中国 |
| CU | キューバ |
| CY | キプロス |
| CZ | チェッコ |
| DE | ドイツ |
| DK | デンマーク |
| EE | エストニア |

ES ス페인
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN キニア
GW キニア・ビサオ
GR キリシヤ
HR クロアチヤ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイアランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

| | |
|----|-----------------------|
| LI | リヒテンシュタイン |
| LK | スリ・ランカ |
| LR | リベリア |
| LS | レソト |
| LT | リトアニア |
| LU | ルクセンブルグ |
| LV | ラトヴィア |
| MC | モナコ |
| MD | モルドヴァ |
| MG | マダガスカル |
| MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国 |
| ML | マリ |
| MN | モンゴル |
| MR | モーリタニア |
| MW | マラウイ |
| MX | メキシコ |
| NE | ニジェール |
| NL | オランダ |
| NO | ノールウェー |
| NZ | ニュー・ジーランド |
| PL | ポーランド |
| PT | ポルトガル |
| RO | ルーマニア |
| RU | ロシア |
| SD | スーダン |
| SE | スウェーデン |

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ セウジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

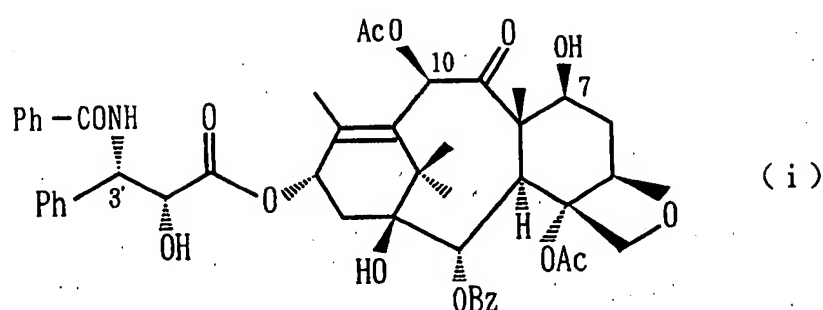
新規なタキサン誘導体

技術分野

本発明は、水溶解性に優れたタキサン誘導体及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

次の式 (i)



で表わされるタキソール（登録商標）(i)は、西洋イチイ (*Taxus brevifolia*) の樹皮から抽出されるジテルペノイドであり、Wall等により、1971年に初めて単離、構造決定された (J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2325)。このものは、卵巣癌や乳癌に対して高い有効性を示すことが報告されている (Ann. int. Med. 111; 273, 1989)。

しかしながら、タキソールは水に難溶な化合物であるため、注射薬として処方するためには特殊な溶剤を用いる必要があり、注射剤の製造が困難であるのと同時に、溶剤による副作用が問題となっていた。

このために、近年タキソールの水溶性誘導体の開発が盛んに行われている (Nicolaou, et al., Nature, 364, 464, 1993) が、いまだ満足すべき特性を有する化合物は見出されていないのが実状である。

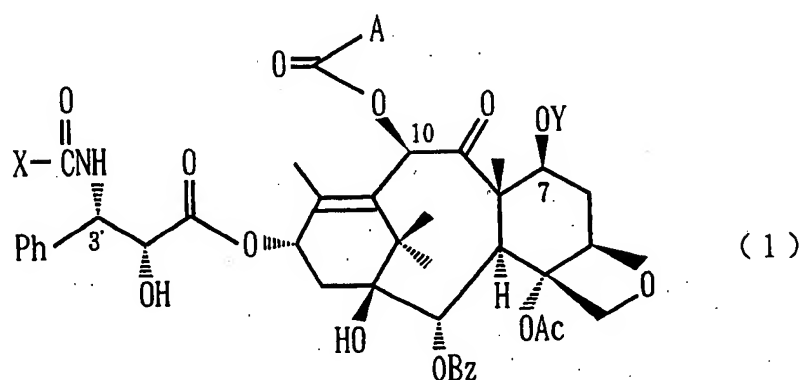
従って、本発明の目的は、水溶性が改善され、かつ高い抗腫瘍活性を有する新

規なタキソール誘導体を提供することにある。

発明の開示

斯かる実状に鑑み本発明者らは鋭意研究を行ったところ、下記一般式(1)で表わされるタキサン(タキソール骨格の一般名)の誘導体の水に対する溶解度及び抗腫瘍活性が、タキソールに比べ極めて高く医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の一般式(1)



〔式中、Aは、基-N \bigcirc NR¹(ここで、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はベンジルオキシカルボニル基を示す)又は、基-N \bigcirc -R²

(ここでR²は、アミノ基、モノ若しくはジアルキルアミノ基、又は環状アミノ基を示す)を示し、Xはアルキル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ネオペンチルオキシ基又はtert-アミルオキシ基を示し、Yは、水素原子又はトリアルキルシリル基を示し、Acはアセチル基を、Bzはベンゾイル基を、Phはフェニル基を示す〕で表わされるタキサン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表わされるタキサン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に本発明は、上記一般式(1)で表わされるタキサン誘導体又はその塩を有

効成分とする抗腫瘍剤を提供するものである。

更にまた、本発明は、上記一般式(1)で表わされるタキサン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

更にまた、本発明は、上記一般式(1)で表わされるタキサン誘導体又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた、本発明は、上記一般式(1)で表わされるタキサン誘導体又はその塩の抗腫瘍剤としての使用を提供するものである。

更にまた、本発明は上記一般式(1)で表わされるタキサン誘導体又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする腫瘍の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のタキサン誘導体は、前記一般式(1)で表わされるものであるが、式中、Aで示される基のうちピペラジノ基の置換基 R^1 のアルキル基としては、炭素数1~10のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-ノニル基及び*n*-デシル基が挙げられるが、このうち炭素数1~6のもの、特に炭素数1~4のものが好ましく、更にメチル基又はエチル基が好ましい。また、アルキル基の置換基としてはモノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。より好ましいモノアルキルカルボニル基としては C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基が挙げられ、より好ましいジアルキルアミノカルボニル基としてはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

また、Aで示される基のうちピペリジノ基の置換基 R^2 で示されるモノ又はジ-アルキルアミノ基のアルキル部分としては、上記 R^1 のアルキル基と同様なものを挙げるができるが、特にメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-ブ

ロピル基が好ましい。また、 R^2 で示される環状アミノ基としては、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基等が挙げられる。

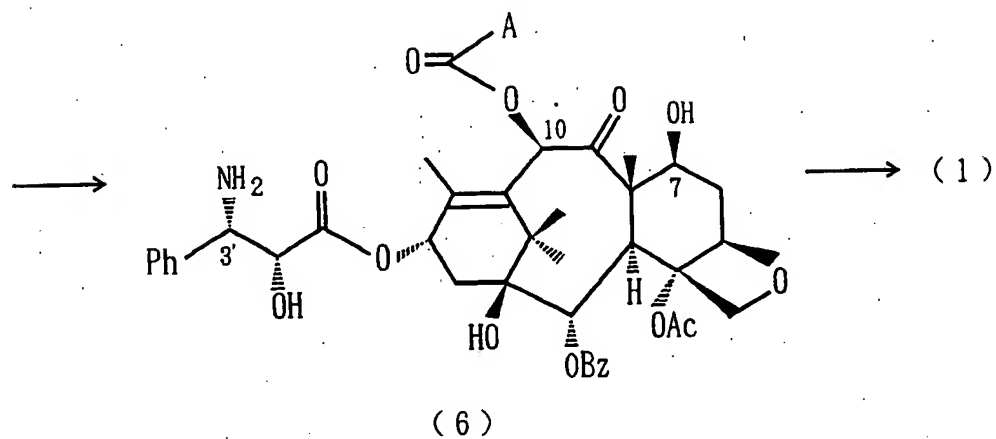
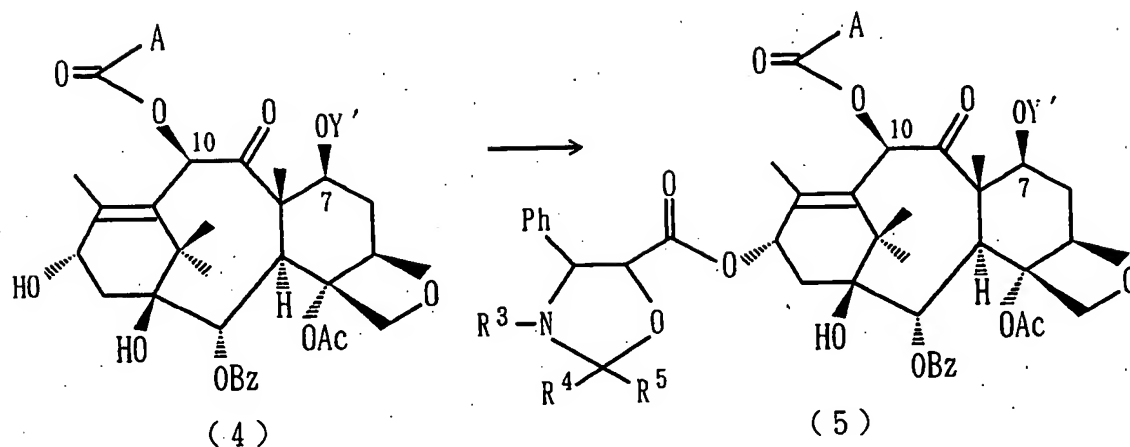
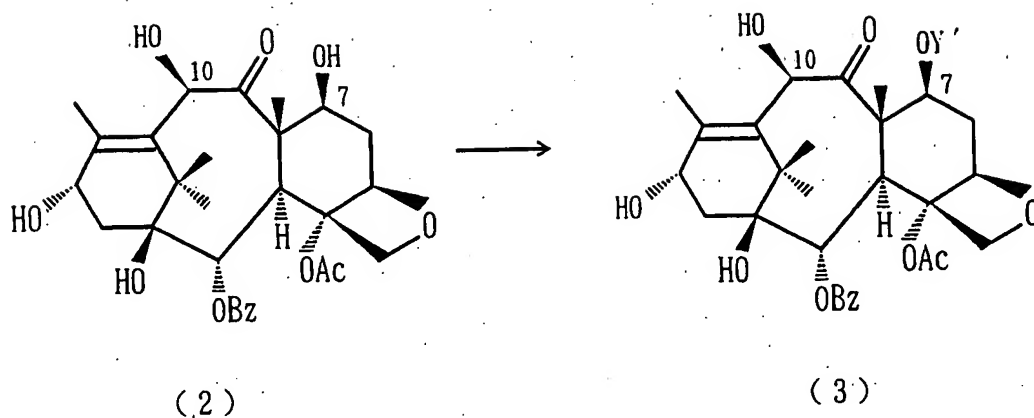
Aのうち特に好ましい基としてはジアルキルアミノピペリジノ基、ピペリジノピペリジノ基、ピロリジノピペリジノ基、モルホリノピペリジノ基、N-アルキルピペラジノ基が挙げられる。

Xで示されるアルキル基としては、上記 R^1 のアルキル基と同様のものが挙げられるが、このうち炭素数1～6のものがより好ましい。また、シクロアルキルオキシ基としては、炭素数4～6のシクロアルキルオキシ基が好ましく、シクロペンチルオキシ基又はシクロヘキシルオキシ基がより好ましい。

また、Yで示される基は、水素原子又はトリアルキルシリル基であり、トリアルキルシリル基としてはトリ C_{1-6} アルキルシリル基が挙げられる。Yとしては水素原子が特に好ましい。

本発明のタキサン誘導体(1)の塩としては、薬学的に許容うる塩、例えば塩酸、沃酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩及びアルギニン、リシン、アラニンなどのアミノ酸塩等のアニオン塩等が挙げられる。また、本発明タキサン誘導体又はその塩は水和物として存在することもあり、当該水和物もまた本発明に包含される。

本発明のタキサン誘導体(1)は、例えば次の反応式に従って、製造することができる。



〔式中、A、Ac、Bz及びPhは前記と同じものを示し、 R^3 は水素原子、アルコキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、 R^4 及び R^5 は水素原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基を示すが、 R^4 及び R^5 の双方が水素原子の場合はなく、また R^4 及び R^5 のいずれか一方が、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基である場合、他方は水素原子

であり、Y' はトリアルキルシリル基 (TES) を示す]

すなわち、公知化合物である10-デアセチルバッカチンIII (2) を原料とし、この7位の水酸基をトリアルキルシリル基で保護し (3)、次いで10位の水酸基に水溶性を付与するA-基を導入し (4)、13位の水酸基をオキサゾリジンカルボン酸のエステルとし (5)、これを7位水酸基の脱保護及び開環し (6)、アミノ基に基-COXを導入することにより目的のタキサン誘導体 (1) が得られる。

10-デアセチルバッカチンIIIの7位の水酸基の保護は、公知の方法により行う。すなわち、ピリジン中トリアルキルシリルクロライドで処理することにより行うことができる。保護基は、トリアルキルシリル基であるが、トリC₁₋₆アルキルシリル基がより好ましく、トリエチルシリル基が特に好ましい。

次に、化合物 (3) の10位の水酸基をアシル化し、水溶性を付与する機能を有する側鎖 (A-) を導入する。

ここで、アシル化の方法としては、適当な塩基の存在下に、上記の酸誘導体を使用する方法、縮合剤を使用する方法などが挙げられる。

ここで、使用できるアシル化試薬としては、酸クロライド、酸無水物、酸エステル、又はこれらと同等の誘導体が挙げられる。

基 (A-) を導入する具体的な方法としては、例えば、4-ジメチルアミノピペリジノカルボニル化する場合は、THFなどの溶媒を用い、適当な塩基 (例えば、n-ブチルリチウム) の存在下4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルクロライドで処理する方法が挙げられる。

次いで、13位の水酸基をオキサゾリジンカルボン酸のエステルとし、化合物 (5) とする。このエステル化は、例えば、オキサゾリジンカルボン酸の誘導体、例えば、N-ベンジルオキシカルボニル (Cbz)-2, 2-ジメチル-4-フェニル-オキサゾリジンカルボン酸、DCC、ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等を反応させて行う。

得られた化合物(5)を、エタノール等の溶媒中、酸で処理して脱保護し(脱TES)し、次いで、パラジウム-炭素の存在下、接触還元を行うことで、オキサゾリジン環の開環を行うことができ、化合物(6)を得ることができる。

化合物(6)は、そのアミノ基をアシル化することにより、本発明化合物(1)とすることができる。ここで、アシル化反応は、対応する酸ハライド、酸無水物等を用い、塩基等の縮合剤の存在下に行うことができる。

本発明のタキサン誘導体(1)は、KB細胞に対する増殖阻害効果を指標とした試験において、優れた抗腫瘍活性を有していることが確認された(試験例2)。

また、本発明のタキサン誘導体及びその塩は、水に対する溶解性が非常に高い(タキソールの数千倍)ので、特殊な溶剤を用いることなく注射剤等の医薬製剤とすることができる。医薬製剤としては、静脈注射、筋肉注射等の注射剤が好ましいが、注射剤以外にも、吸入剤、シロップ剤、もしくは乳剤などの液剤、また、錠剤、カプセル剤、粒剤等の固形剤、又は、軟膏、坐薬等の外用剤等にも製剤可能である。

また、これらの製剤には必要に応じて助剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤、又は界面活性剤等の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。添加剤としては、注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、ショ糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

上記の各医薬製剤中に配合するタキサン誘導体(1)の量は、これを適用すべき患者の症状によりあるいはその剤型等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり注射剤では約0.5~100mg、経口剤では約5~1000mg、坐剤では約5~1000mgとするのが望ましい。また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日あたり約0.1~50mg/kg、好ましくは約1~20mg/kgとすれば良く、これを1日1回又は2~4回程度に分けて投与するのが好ましい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

実施例 1

1 3-O-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII(化合物 a)

10-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (240 mg, 0.31 mmol) をトルエンに溶かし、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (325 mg, 0.91 mmol)、DCC (206 mg, 1.0 mmol) 及び DMAP (12 mg) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した後、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-メタノール混液〔93:7〕)により精製し、標記化合物(309 mg, 8.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.56(m, 6H) 0.90(t, J=8Hz, 9H) 1.17(s, 3H) 1.18(s, 3H)

1.63(s, 3H) 1.74(s, 3H) 1.80(s, 3H) 1.88(m, 1H, C₆-H) 1.90(s, 3H) 2.08(s, 3H)

2.14(d, J=10Hz, 2H) 2.25-2.72(m, 5H) 2.37(s, 3H) 3.35-3.75(m, 4H)

3.78(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.09(d, J=8Hz, 1H, C₂O-H) 4.23(d, J=8Hz, 1H, C₂O-H)

4.43(dd, J=10, 7Hz, 1H, C₇-H) 4.49(d, J=5Hz, 1H) 4.82-5.16(m, 2H)

4.86(d, J=8Hz, 1H, C₅-H) 5.21(s, 1H) 5.63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)

6.21(t, J=8Hz, 1H, C₁₃-H) 6.36(s, 1H, C₁₀-H) 6.74(br, 1H) 7.08-7.33(m, 9H)

7.46(t, J=8Hz, 2H) 7.60(t, J=7Hz, 1H) 8.02(d, J=7Hz, 2H) .

実施例 2

13-O-〔3-(2-フロイルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル〕-10-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII(化合物b)

実施例1の化合物a (43mg, 0.04mmol) をエタノール (4ml) に溶かし、0.1N-塩酸 (4ml) を加え室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (5ml)、水 (0.5ml) 及び10%パラジウム炭素 (20mg) を加え、水素雰囲気下、常圧で4時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に塩化メチレン (10ml) を加え溶解させ、2-フリルクロリド (4mg, 0.03mmol) 及びトリエチルアミン (0.03mmol) を加え氷浴中で2時間攪拌した。反応混合物を溶媒を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液〔19:1〕) により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10mMリン酸二水素カリウム-アセトニトリル〔1:2〕) により精製し、標記化合物 (25mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11(s, 3H) 1.22(s, 3H) 1.66(s, 3H) 1.81(s, 3H)
 1.85(m, 1H, C₆-H) 2.24-2.29(m, 2H, C14-H) 2.35(s, 6H) 2.43-2.65(m, 5H)
 3.09(s, 1H) 3.37-3.75(m, 4H) 3.77(d, J=7Hz, 1H, C₃-H)
 4.18(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.27(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.41(m, 1H, C₇-H)
 4.75(d, J=2Hz, 1H, C₂-H) 4.93(d, J=8Hz, 1H, C₅-H) 5.64(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 5.72(dd, J=9, 2Hz, 1H, C₃-H) 6.22(t, J=8Hz, 1H, C₁₃-H) 6.23(s, 1H, C₁₀-H)
 6.45(dd, J=3, 2Hz, 1H) 7.00(d, J=4Hz, 1H) 7.14(d, J=9Hz, 1H, NH)
 7.31-7.48(m, 6H) 7.52(t, J=8Hz, 2H) 7.61(t, J=8Hz, 1H) 8.11(d, J=7Hz, 2H).

SI-MS m/z : 929[M+H]⁺

実施例 3

1 3-O-〔3-(2-テノイルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル〕-10-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII(化合物 c)

実施例 1 の化合物 a (37 mg, 0.03 mmol) 及び 2-テノイルクロリド (4 mg, 0.03 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (8 mg, 26%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.05(s, 3H) 1.16(s, 3H) 1.61(s, 3H) 1.76(s, 3H)
 1.81(m, 1H, C₆-H) 2.07-2.27(m, 2H, C₁₄-H) 2.31(s, 3H) 2.39(s, 3H)
 2.38-2.75(m, 5H) 2.97(s, 1H) 3.38-3.80(m, 4H) 3.71(d, J=7Hz, 1H, C₃-H)
 4.13(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.22(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.35(m, 1H, C₇-H)
 4.72(d, J=2Hz, 1H, C₂-H) 4.88(d, J=10Hz, 1H, C₅-H) 5.59(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 5.70(dd, J=9, 2Hz, 1H, C₃-H) 6.15(t, J=8Hz, 1H, C₁₃-H) 6.18(s, 1H, C₁₀-H)
 6.84(d, J=8Hz, 1H, NH) 7.00(m, 1H) 7.28-7.41(m, 7H) 7.64(t, J=7Hz, 2H)
 7.55(t, J=7Hz, 1H) 8.06(d, J=8Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 944[M+H]⁺

実施例 4

1 3-O-(3-イソニコチノイルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-10-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII(化合物 d)

実施例 1 の化合物 a (37 mg, 0.03 mmol) 及びイソニコチノイルクロリドハイドロクロリド (5 mg, 0.03 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (1.3 mg, 4%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.08(s, 3H) 1.22(s, 3H) 1.65(s, 3H) 1.79(s, 3H)
 1.86(m, 1H, C₆-H) 2.20-2.33(m, 2H, C₁₄-H) 2.37(s, 3H) 2.50(s, 3H)

2. 42-2. 95(m, 5H) 3. 10(s, 1H) 3. 40-3. 85(m, 4H) 3. 76(d, J=7Hz, 1H, C₃-H)
 4. 17(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4. 29(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4. 40(m, 1H, C₇-H)
 4. 78(d, J=3Hz, 1H, C₂-H) 4. 93(d, J=9Hz, 1H, C₅-H) 5. 63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 5. 77(dd, J=9, 2Hz, 1H, C₃-H) 6. 22(t, J=9Hz, 1H, C₁₃-H) 6. 24(s, 1H, C₁₀-H)
 7. 22-7. 61(m, 11H) 8. 11(d, J=7Hz, 2H) 8. 68(m, 1H).

SI-MS m/z : 939[M+H]⁺

実施例 5

1 3-O-(3-ヘキサノイルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル)-1 0-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-1 0-デアセチル
 バッカチンIII(化合物 e)

実施例 1 の化合物 a (3 7 mg, 0. 0 3 mmol) 及びヘキサノイルクロリド
 (2. 7 mg, 0. 0 2 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記
 化合物 (1 1 mg, 3 5 %) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0. 81(t, J=7Hz, 3H) 1. 12(s, 3H) 1. 19-1. 27(m, 4H)
 1. 50-1. 59(m, 2H) 1. 66(s, 3H) 1. 82(s, 3H) 1. 85(m, 1H, C₆-H)
 2. 17(t, J=7Hz, 2H) 2. 21-2. 31(m, 2H, C₁₄-H) 2. 32(s, 3H) 2. 33(s, 3H)
 2. 41-2. 57(m, 5H) 3. 09(s, 1H) 3. 33-3. 75(m, 4H) 3. 76(d, J=7Hz, 1H, C₃-H)
 4. 17(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4. 27(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4. 41(m, 1H, C₇-H)
 4. 66(d, J=3Hz, 1H, C₂-H) 4. 93(d, J=8Hz, 1H, C₅-H)
 5. 56(dd, J=9, 3Hz, 1H, C₃-H) 5. 64(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 6. 17(d, J=9Hz, 1H, NH) 6. 18(t, J=9Hz, 1H, C₁₃-H) 6. 24(s, 1H, C₁₀-H)
 7. 30-7. 39(m, 5H) 7. 49(t, J=8Hz, 2H) 7. 59(t, J=7Hz, 1H) 8. 09(d, J=7Hz, 2H).

SI-MS m/z : 931[M+H]⁺

実施例 6

1 3-O-(3-イソプロピロキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-3-
 フェニルプロピオニル)-1 0-O-(4-メチルピペラジノカルボニル)-

10-デアセチルバッカチンIII(化合物f)

実施例1の化合物a (71mg, 0.06mmol) 及びイソプロピルクロロホルメート (7.4mg, 0.06mmol) を用い、実施例2と同様に反応、後処理して、標記化合物 (29mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07(s, 3H) 1.13(d, J=6Hz, 6H) 1.24(s, 3H)
 1.65(s, 3H) 1.84(s, 3H) 1.86(m, 1H, C₆-H) 2.18-2.26(m, 2H, C₁₄-H)
 2.35(s, 3H) 2.38-2.65(m, 5H) 2.39(s, 3H) 3.09(s, 1H) 3.40-3.75(m, 4H)
 3.77(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.15(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.28(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H)
 4.39(m, 1H, C₇-H) 4.62(d, J=2Hz, 1H, C₂-H) 4.75(m, 1H)
 4.93(d, J=8Hz, 1H, C₅-H) 5.28(br, 1H, NH) 5.45(dd, J=9, 2Hz, 1H, C₃-H)
 5.63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H) 6.24(s, 1H, C₁₀-H) 6.25(t, J=8Hz, 1H, C₁₃-H)
 7.29-7.40(m, 5H) 7.48(t, J=8Hz, 2H) 7.59(t, J=7Hz, 1H) 8.09(d, J=7Hz, 2H).
 SI-MS m/z : 921[M+H]⁺

実施例7

13-O-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-O-(4-エチルピペラジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII(化合物g)

10-O-(4-エチルピペラジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (200mg, 0.25mmol) を用い、実施例1と同様に反応、後処理して、標記化合物 (268mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.56(m, 6H) 0.90(t, J=8Hz, 9H) 1.06-1.20(m, 9H)
 1.68(s, 3H) 1.74(s, 3H) 1.80(s, 3H) 1.87(m, 1H, C₆-H) 1.90(s, 3H)
 2.08(s, 3H) 2.14(d, J=9Hz, 2H) 2.26-2.80(m, 7H) 3.40-3.98(m, 4H)
 3.78(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.08(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4.23(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H)
 4.43(dd, J=11, 7Hz, 1H, C₇-H) 4.49(d, J=6Hz, 1H) 4.85-5.12(m, 2H)

4. 86(d, J=8Hz, 1H, C₅-H) 5. 22(s, 1H) 5. 63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 6. 21(t, J=9Hz, 1H, C₁₃-H) 6. 36(s, 1H, C₁₀-H) 6. 74(br, 1H) 7. 04-7. 33(m, 9H)
 7. 46(t, J=8Hz, 2H) 7. 60(t, J=8Hz, 1H) 8. 02(d, J=8Hz, 2H) .

実施例 8

1 3-O-(3-ネオペンチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-1 0-O-(4-エチルピペラジノカルボニル)-1 0-デアセチルバッカチンIII(化合物h)

実施例 7 の化合物 g (7 0 mg, 0. 0 6 mmol) 及びネオペンチル-p-ニトロフェニルカルボネート (1 5 mg, 0. 0 6 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (2 4 mg, 4 1 %) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0. 79(s, 9H) 1. 11(s, 3H) 1. 13(s, 3H) 1. 24(s, 3H)
 1. 65(s, 3H) 1. 84(s, 3H) 1. 86(m, 1H, C₆-H) 2. 14-2. 30(m, 2H, C₁₄-H)
 2. 39(s, 3H) 2. 40-2. 65(m, 7H) 3. 11(s, 1H) 3. 38-3. 76(m, 4H)
 3. 59(d, J=10Hz, 2H) 3. 77(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4. 15(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H)
 4. 27(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4. 42(m, 1H, C₇-H) 4. 64(s, 1H, C₂-H)
 4. 93(d, J=8Hz, 1H, C₅-H) 5. 31(br, 1H, NH) 5. 54(d, J=9Hz, 1H, C₃-H)
 5. 63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H) 6. 23(s, 1H, C₁₀-H) 6. 24(t, J=9Hz, 1H, C₁₃-H)
 7. 31-7. 39(m, 5H) 7. 48(t, J=8Hz, 2H) 7. 59(t, J=7Hz, 1H) 8. 10(d, J=7Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 962[M+H]⁺

実施例 9

1 3-O-〔3-(tert-アミルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル〕-1 0-O-(4-エチルピペラジノカルボニル)-1 0-デアセチルバッカチンIII(化合物i)

実施例 7 の化合物 g (5 4 mg, 0. 0 5 mmol) 及びtert-アミルジカルボネート (1 5 mg, 0. 0 6 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (2 3 mg, 5 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.76(t, J=7Hz, 3H) 1.11(s, 3H) 1.24(s, 3H) 1.27(s, 6H)
 1.64-1.68(m, 5H) 1.85(s, 3H) 1.86(m, 1H, C₆-H) 2.04-2.30(m, 2H, C₁₄-H)
 2.36(s, 3H) 2.42-2.61(m, 7H) 3.27(s, 1H) 3.35-3.75(m, 4H)
 3.77(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.15(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.28(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H)
 4.42(m, 1H, C₇-H) 4.61(s, 1H, C₂-H) 4.94(d, J=9Hz, 1H, C₅-H) 5.26(br, 1H, NH)
 5.34(d, J=10Hz, 1H, C₃-H) 5.64(d, J=7Hz, 1H, C₂-H) 6.23(m, 1H, C₁₃-H)
 6.25(s, 1H, C₁₀-H) 7.31-7.41(m, 5H) 7.48(t, J=8Hz, 2H) 7.60(t, J=7Hz, 1H)
 8.09(d, J=8Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 962[M+H]⁺

実施例 10

13-O-(3-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-
 3-フェニルプロピオニル)-10-O-(4-エチルピペラジノカルボニル)-
 10-デアセチルバッカチンIII(化合物 j)

実施例7の化合物g (54mg, 0.05mmol) 及びシクロペンチルクロロホル
 メート (7mg, 0.05mmol) を用い、実施例2と同様に反応、後処理して、標
 記化合物 (25mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11(s, 3H) 1.25(s, 3H) 1.38-1.75(m, 8H) 1.65(s, 3H)
 1.83(s, 3H) 1.85(m, 1H, C₆-H) 2.22-2.30(m, 2H, C₁₄-H) 2.35(s, 3H)
 2.40-2.65(m, 7H) 3.30(s, 1H) 3.35-3.73(m, 4H) 3.77(d, J=7Hz, 1H, C₃-H)
 4.16(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4.28(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4.42(m, 1H, C₇-H)
 4.62(s, 1H, C₂-H) 4.90(m, 1H) 4.93(d, J=7Hz, 1H, C₅-H) 5.28(br, 1H, NH)
 5.41(d, J=9Hz, 1H, C₃-H) 5.65(d, J=7Hz, 1H, C₂-H) 6.24(m, 1H, C₁₃-H)
 6.25(s, 1H, C₁₀-H) 7.31-7.40(m, 5H) 7.48(t, J=8Hz, 2H) 7.60(t, J=7Hz, 1H)
 8.10(d, J=7Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 960[M+H]⁺

実施例 11

13-O-(3-シクロヘキシルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-10-O-(4-エチルピペラジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII(化合物k)

実施例7の化合物g(40mg, 0.035mmol)及びシクロヘキシル-p-ニトロフェニルカルボネート(13mg, 0.05mmol)を用い、実施例2と同様に反応、後処理して、標記化合物(3mg, 9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 1.02-1.75(m, 10H) 1.06(s, 3H) 1.20(s, 3H) 1.60(s, 3H) 1.80(s, 3H) 1.81(m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$) 2.17-2.30(m, 2H, $\text{C}_{14}\text{-H}$) 2.33(s, 3H) 2.42-2.78(m, 7H) 3.02(s, 1H) 3.40-3.80(m, 4H) 3.72(d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$) 4.10(d, $J=9\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{20}\text{-H}$) 4.22(d, $J=9\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{20}\text{-H}$) 4.36(m, 1H) 4.39(m, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$) 4.59(s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$) 4.89(d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$) 5.26(d, $J=9\text{Hz}$, 1H, NH) 5.40(d, $J=9\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$) 5.58(d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$) 6.20(s, 1H, $\text{C}_{10}\text{-H}$) 6.22(m, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$) 7.26-7.34(m, 5H) 7.44(t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 7.55(t, $J=7\text{Hz}$, 1H) 8.06(d, $J=8\text{Hz}$, 2H) .

SI-MS m/z : 974 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例12

13-O-(3-ベンジルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-O-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII(化合物l)

10-O-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII(120mg, 0.14mmol)を用い、実施例1と同様に反応、後処理して、標記化合物(161mg, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 0.56(m, 6H) 0.89(t, $J=8\text{Hz}$, 9H) 1.17(s, 3H) 1.18(s, 3H) 1.41-2.02(m, 11H) 1.65(s, 3H) 1.74(s, 3H) 1.80(s, 3H) 1.89(s, 3H) 2.06(s, 3H) 2.14(d, $J=9\text{Hz}$, 2H) 2.40-3.07(m, 7H) 2.48(m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$)

3.77(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.08(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4.23(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H)
 4.30(br, 1H) 4.43(dd, J=11, 7Hz, 1H, C₇-H) 4.49(d, J=6Hz, 1H)
 4.86(d, J=10Hz, 1H, C₆-H) 4.87-5.10(m, 2H) 5.21(s, 1H)
 5.63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H) 6.20(t, J=9Hz, 1H, C₁₃-H) 6.35(s, 1H, C₁₀-H)
 6.74(br, 1H) 7.02-7.33(m, 9H) 7.46(t, J=8Hz, 2H) 7.60(t, J=8Hz, 1H)
 8.02(d, J=7Hz, 2H) .

実施例 1 3

13-O-〔3-(2-フロイルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル〕-10-O-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII(化合物m)

実施例 1 2 の化合物 *l* (99 mg, 0.08 mmol) 及び 2-フリルクロリド (7.8 mg, 0.06 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (16 mg, 19%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.06(s, 3H) 1.17(s, 3H) 1.30-1.95(m, 11H) 1.60(s, 3H)
 1.75(s, 3H) 2.19-2.27(m, 2H, C₁₄-H) 2.30(s, 3H) 2.38-3.10(m, 8H)
 3.51(s, 1H) 3.72(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.12(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H)
 4.23(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4.09-4.25(m, 2H) 4.36(m, 1H, C₇-H)
 4.70(m, 1H, C₂-H) 4.89(d, J=8Hz, 1H, C₅-H) 5.59(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 5.68(dd, J=11, 3Hz, 1H, C₃-H) 6.15(m, 1H, C₁₃-H) 6.16(s, 1H, C₁₀-H)
 6.40(dd, J=4, 2Hz, 1H) 7.95(d, J=3Hz, 1H) 7.09(d, J=9Hz, 1H, NH)
 7.26-7.42(m, 6H) 7.45(t, J=8Hz, 2H) 7.56(t, J=7Hz, 1H) 8.07(d, J=8Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 996[M+H]⁺

実施例 1 4

13-O-〔3-(3-フロイルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル〕-10-O-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII(化合物n)

実施例 12 の化合物 *l* (60 mg, 0.05 mmol)、3-フロイックアシッド (7.8 mg, 0.06 mmol) 及び DCC (0.06 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (13 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11(s, 3H) 1.21(s, 3H) 1.40-1.98(m, 11H) 1.64(s, 3H)
 1.79(s, 3H) 2.23(m, 1H, C₁₄-H) 2.29(m, 1H, C₁₄-H) 2.34(s, 3H)
 2.40-3.10(m, 8H) 3.16(s, 1H) 3.76(d, J=7Hz, 1H, C₃-H) 4.09-4.27(m, 2H)
 4.16(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.26(d, J=9Hz, 1H, C₂₀-H) 4.40(m, 1H, C₇-H)
 4.74(m, 1H, C₂-H) 4.92(d, J=9Hz, 1H, C₅-H) 5.63(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 5.72(d, J=9Hz, 1H, C₃-H) 6.21(s, 1H, C₁₀-H) 6.23(m, 1H, C₁₃-H)
 6.58(s, 1H) 6.77(d, J=9Hz, 1H, NH) 7.29-7.44(m, 6H) 7.49(t, J=8Hz, 2H)
 7.60(t, J=7Hz, 1H) 7.88(m, 1H) 8.10(d, J=8Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 996[M+H]⁺

実施例 15

13-O-(3-ベンジルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-O-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチン III(化合物 *o*)

10-O-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチン III (710 mg, 0.82 mmol) を用い、実施例 1 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (760 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.56(m, 6H) 0.90(t, J=7Hz, 9H) 0.92-1.02(m, 6H)
 1.16(s, 3H) 1.17(s, 3H) 1.24-1.96(m, 9H) 1.63(s, 3H) 1.74(s, 3H)
 1.80(s, 3H) 1.89(s, 3H) 2.00-3.14(m, 10H) 2.08(s, 3H)
 3.78(d, J=8Hz, 1H, C₃-H) 4.08(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.18-4.58(m, 4H)
 4.22(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.86(d, J=9Hz, 1H, C₅-H) 4.85-5.10(m, 2H)

5.20(s, 1H) 5.62(d, J=7Hz, 1H, C₂-H) 6.21(m, 1H, C₁₃-H) 6.36(s, 1H, C₁₀-H)
 6.68(br, 1H) 7.05-7.50(m, 9H) 7.46(t, J=8Hz, 2H) 7.60(t, J=7Hz, 1H)
 8.02(d, J=8Hz, 2H) .

実施例 1 6

1 3-O-(3-ネオペンチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-1 0-O-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-1 0-デアセチルバッカチンIII (化合物 p)

実施例 1 5 の化合物 o (7 6 mg, 0. 0 6 mmol) 及びネオペンチル-p-ニトロフェニルカルボネート (1 5 mg, 0. 0 6 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (2 8 mg, 4 3 %) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.75(s, 9H) 0.76-0.94(m, 6H) 1.07(s, 3H) 1.19(s, 3H)
 1.30-1.98(m, 6H) 1.60(s, 3H) 1.82(s, 3H) 2.09-3.15(m, 10H) 2.31(s, 3H)
 3.30(br, 1H) 3.54(d, J=10Hz, 1H) 3.64(d, J=10Hz, 1H) 3.72(d, J=7Hz, 1H, C₃-H)
 4.05-4.23(m, 2H) 4.11(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H) 4.22(d, J=8Hz, 1H, C₂₀-H)
 4.37(m, 1H, C₇-H) 4.60(s, 1H, C₂-H) 4.89(d, J=8Hz, 1H, C₅-H)
 5.26(br, 1H, NH) 5.48(br, 1H, C₃-H) 5.58(d, J=7Hz, 1H, C₂-H)
 6.18(s, 1H, C₁₀-H) 6.20(t, J=9Hz, 1H, C₁₃-H) 7.27-7.34(m, 5H)
 7.43(t, J=8Hz, 2H) 7.54(t, J=7Hz, 1H) 8.05(d, J=7Hz, 2H) .

SI-MS m/z : 1032[M+H]⁺

実施例 1 7

1 3-O-[3-(tert-アミルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-1 0-O-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-1 0-デアセチルバッカチンIII (化合物 q)

実施例 1 5 の化合物 o (7 6 mg, 0. 0 6 mmol) 及び tert-アミルジカルボネート (1 5 mg, 0. 0 6 mmol) を用い、実施例 2 と同様に反応、後処理して、標記化合物 (2 3 mg, 3 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76(m, 3H) 0.83-0.94(m, 6H) 1.12(s, 3H) 1.25(s, 3H)
 1.27(s, 6H) 1.36-1.96(m, 11H) 1.65(s, 3H) 1.84(s, 3H) 2.08-3.08(m, 10H)
 2.35(s, 3H) 3.17(s, 1H) 3.77(d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$) 4.12-4.30(m, 2H)
 4.15(d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{20}\text{-H}$) 4.27(d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{20}\text{-H}$) 4.42(m, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$)
 4.61(s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$) 4.94(d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$) 5.26(br, 1H, NH)
 5.36(d, $J=10\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$) 5.64(d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$) 6.23(s, 1H, $\text{C}_{10}\text{-H}$)
 6.24(t, $J=9\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$) 7.28-7.40(m, 5H) 7.48(t, $J=8\text{Hz}$, 2H)
 7.59(t, $J=7\text{Hz}$, 1H) 8.09(d, $J=7\text{Hz}$, 2H) .

SI-MS m/z : 1032[M+H] $^+$

試験例 1

新規な水溶性タキサン誘導体の溶解度

1) 化合物 (b) の溶解度測定

1) 検量線の作成 :

化合物 (b) の 1.19 mg を秤取し、アセトニトリル 1.19 ml を加えて溶解し、標準溶液とした。標準溶液の 10 μl につき、HPLC 法 (操作条件 1) で試験を行った。標準溶液のクロマトグラフから得られる化合物 (b) のピーク面積を自動分析法で測定し、3 回測定の実値として得られた面積を 10 μl あたりの化合物 (b) の量 (10 μg) に対してプロットし、検量線を作成した。

検量線 : $Y = 2.08 \times 10^{-5} [X : \text{ピーク面積、} Y : \text{化合物 (b) の量} (\mu\text{g})]$

HPLC 法操作条件 1

カラム: Inertsil ODS-2(5-250), 40deg.

移動相: 0.01M KH_2PO_4 - CH_3CN (3:2)

流量: 1.0 ml/分

検出: 紫外吸光光度計 (225nm), 0.2au/fs

2) 化合物 (b) の溶解度試験: 化合物 (b) の 4.0 mg を量り、精製水 2.0

mlに懸濁し、この懸濁液に0.1 N-塩酸45 μ l (1.05 eq.)を加え超音波処理して均一な懸濁液とし室温で2時間振とうした。混合物をメンブランフィルター(0.22 μ m)を用いて濾過し、ろ液を試料溶液とした。試料溶液のにつき、HPLC法(操作条件1)で試験を行った。3回測定の平均値として得られた面積から化合物(b)の溶解度を求めた。

3回測定 of 平均値として得られた面積値(X) : 478747

化合物(b)の溶解量(Y) : 9.98 μ g / 5 μ l (2.00 mg/ml)

II) 化合物(j)の溶解度測定

1) 検量線の作成:

化合物(j)の0.94 mgを秤取し、アセトニトリル0.94 mlを加えて溶解し、標準溶液とした。標準溶液の10 μ lにつき、HPLC法(操作条件1)で試験を行った。標準溶液のクロマトグラフから得られる化合物(j)のピーク面積を自動分析法で測定し、3回測定 of 平均値として得られた面積を10 μ lあたりの化合物(j)の量(10 μ g)に対してプロットし、検量線を作成した。

検量線 : $Y = 2.02 \times 10^{-5} X$ (X : ピーク面積、Y : 化合物(j)の量(μ g))

HPLC法操作条件1

カラム : Inertsil ODS-2(5-250), 40deg.

移動相 : 0.01M KH_2PO_4 - CH_3CN (3:2)

流量 : 1.0 ml/分

検出 : 紫外吸光光度計(225nm), 0.2aufs

2) 化合物(j)の溶解度試験 : 化合物(j)の4.24 mgを量り、精製水2.0 mlに懸濁し、この懸濁液に0.1 N-塩酸46 μ l (1.05 eq.)を加え超音波処理して均一な懸濁液とし室温で2時間振とうした。混合物をメンブランフィルター(0.22 μ m)を用いて濾過し、ろ液を試料溶液とした。試料溶液のにつき、HPLC法(操作条件1)で試験を行った。3回測定 of 平均値とし

て得られた面積から化合物（j）の溶解度を求めた。

3回測定の平均値として得られた面積値（X）：456054

化合物（j）の溶解量（Y）：9.20 $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$ (1.84 mg/ml)

以上の結果とタキソールの溶解度を対比して表1に示す。表1より本発明化合物の水に対する溶解度が極めて高いことがわかる。

表 1

| 化合物 | 溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) |
|-------|---------------------------------|
| タキソール | 0.4 |
| 化合物b | 2000 |
| 化合物j | 1840 |

試験例 2

癌細胞増殖活性：

材料と方法

細胞

ヒト口腔癌由来のKB細胞は、大日本製薬（株）より購入し、当研究所にて凍結保存していたものを用いた。KBは10%ウシ胎児血清を含む Dulbecco's modified Eagle's medium（日水製薬（株））で、5%、CO₂-air、37℃の条件下で培養、維持した。

薬剤

各化合物はDMSOにて10 mg/ml の濃度に溶解して用いた。

薬剤処理

(1) KB

対数増殖期にある細胞をDay-1に2000 cells/ $100\mu\text{l}/\text{well}$ に96-ウェル マイクロタイタープレート (Falcon #3072) に

10%ウシ胎児血清を含むフェノールレッド不含培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium (Sigma)) を用いて植え込み、一晚培養した。Day 0に0.03~10,000 ng/mlになるように、同培養液で希釈した各化合物を各ウェルに100 μ lずつ加え、3日間培養した。各薬剤濃度について3ウェルを用い、各プレートごとに培養液のみのブランク3ウェル、薬剤未処理コントロールとして8ウェルを設けた。

XTTアッセイ

XTT (Sigma) は使用時、1 mg/mlの濃度に血清を含まない各培養液に溶解し、これに5 mMの濃度にPBSに溶解したフェノジン メトサルフェート (Sigma) を1/200容加えた。これを各ウェルに50 μ lずつ加え、4時間培養後、ELISAを用いて450 nmでODを測定した。

50%増殖阻害濃度 (GI₅₀) の算出

GI₅₀は濃度-増殖阻害率 (GIR) カーブより内挿法により算出した。ただし、GIRは下記式により求めた。

$$GIR = 100 - \frac{OD_{Treated(Day3)} - OD_{Control(Day0)}}{OD_{Control(Day3)} - OD_{Control(Day0)}} \times 100$$

試験結果を表2に示す。

表 2

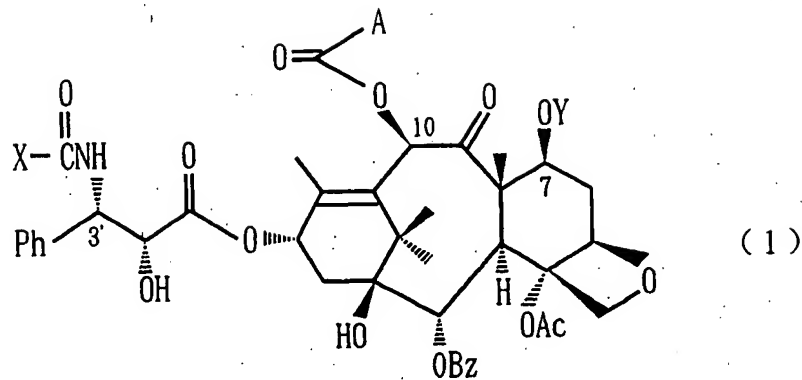
| 化合物 | KB | |
|-------|--------------------------|-----|
| | GI ₅₀ (ng/ml) | 活性比 |
| タキソール | 1.3 | 1.0 |
| b | 1.4 | 0.9 |
| j | 0.58 | 2.2 |

産業上の利用可能性

本発明のタキサン誘導体は、水に対する溶解性がタキソールの数千倍と非常に高いため、特殊な溶剤を用いることなく注射剤等の液剤とすることができ、また抗腫瘍活性にも優れる。

請求の範囲

1. 次の一般式(1)



〔式中、Aは、基-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ NR¹（ここで、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はベンジルオキシカルボニル基を示す）又は、基-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ R²

（ここでR²は、アミノ基、モノ若しくはジ-アルキルアミノ基、又は環状アミノ基を示す）を示し、Xはアルキル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ネオペンチルオキシ基又はtert-アミルオキシ基を示し、Yは、水素原子又はトリアルキルシリル基を示し、Acはアセチル基を、Bzはベンゾイル基を、Phはフェニル基を示す）で表わされるタキサン誘導体又はその塩。

2. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。
3. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
4. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む有する医薬組成物。
5. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩の医薬としての使用。
6. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩の抗腫瘍剤としての使用。
7. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする腫瘍の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D305/14, 405/12, A61K31/335, 31/445, 31/495 //
(C07D405/12, 211:00, 305:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D305/14, 405/12, A61K31/335, 31/445, 31/495 //
(C07D405/12, 211:00, 305:00)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP, 3-505725, A (The United States of America), 12 December, 1991 (12. 12. 91) & WO, 89/08453, A & US, 4942184, A & EP, 406274, A | 1-4 |
| A | JP, 7-503477, A (Rhone Poulenc Rorer S.A.), 13 April, 1995 (13. 04. 95) & WO, 93/16060, A & EP, 625148, A | 1-4 |
| A | JP, 6-199824, A (Florida State University), 19 July, 1994 (19. 07. 94) & EP, 534709, A & US, 5250683, A | 1-4 |
| A | JP, 5-239044, A (Florida State University), 17 September, 1993 (17. 09. 93) & US, 5243045, A | 1-4 |
| A | JP, 5-239055, A (Florida State University), 17 September, 1993 (17. 09. 93) & US, 5243045, A | 1-4 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
2 December, 1998 (02. 12. 98)

Date of mailing of the international search report
15 December, 1998 (15. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04180

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | KANT, Joydeep et al., A chemoselective approach to functionalize the C-10 position of 1-deacetylbaccatin III. Synthesis and biological properties of novel C-10 Taxol analogs., Tetrahedron Lett., 1994, Vol. 35, No. 1, pp.5543-6 | 1-4 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04180

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matters of claims 5 to 7 relate to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04180

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D305/14, 405/12, A61K31/335, 31/445, 31/495//
(C07D405/12, 211:00, 305:00)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D305/14, 405/12, A61K31/335, 31/445, 31/495//
(C07D405/12, 211:00, 305:00)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | J P, 3-505725, A (アメリカ合衆国) 12. 12月. 1991 (12. 12. 91) & WO, 89/08453, A & US, 4942184, A & EP, 406274, A | 1-4 |
| A | J P, 7-503477, A (ローン・ブーラン・ロレ・ソシエテ ・アノニム) 13. 4月. 1995 (13. 04. 95) & WO, 93/16060, A & EP, 625148, A | 1-4 |
| A | J P, 6-199824, A (フロリダ・ステイト・ユニバーシテ ィ) 19. 7月. 1994 (19. 07. 94) & EP, 534709, A & US, 5250683, A | 1-4 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝原 浩 印

4 C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

| C (続き). 関連すると認められる文献 | | |
|----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP, 5-239044, A (フロリダ・ステイト・ユニバーシ ティ) 17. 9月. 1993 (17. 09. 93) & US, 5243045, A | 1-4 |
| A | JP, 5-239055, A (フロリダ・ステイト・ユニバーシ ティ) 17. 9月. 1993 (17. 09. 93) & US, 5243045, A | 1-4 |
| A | KANT, Joydeep et al, A chemoselective approach to functionalize the C-10 position of 1-deacetylba ccatin III. Synthesis and biological properties of novel C-10 Taxol analogs., Tetrahedron Lett., 1994, Vol.35, No.1, pp.5543-6 | 1-4 |

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。